

difference in 10 samples of varieties is not GM soya at the level of almost 40% higher level of aromatic amino acids against GM Roundup resistant soybean has an explanation due to the presence in the Roundup resistant soybean compounds between glyphosate and aromatic amino acids.

The research, which include boiling in aqueous solution the crushed soybeans, trichloroacetic acid protein precipitation, obtaining filtrate and determination on a spectrophotometer content of aromatic amino acids on the principle of absorption of ultraviolet rays at 280 nm, set a lower content of aromatic amino acids in genetically modified (GM) Roundup resistant soybeans compared with non-GM soybeans, which indicating the presence in GM soybean unnatural peptides apparently glyphosate compounds of tyrosine, tryptophan and phenylalanine.

Conclusions. The lower content of aromatic amino acids in GM Roundup resistant soybeans is compared with non-GM soybeans, which indicates the presence of GM soybeans of unnatural peptides, apparently, compounds of glyphosate with tyrosine, tryptophan and phenylalanine.

Key words: genetically modified soybean, not genetically modified soybeans, aqueous extraction soybean, extinction, peptides, aromatic amino acids.

*Рецензент – проф. Катрушов О. В.
Стаття надійшла 16.05.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-117-122

УДК 615.9:616.15:616-099:632.95.024

Лісовська В. С., Жмілько П. Г., Шуляк В. Г.

ОЦІНКА ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ КАРБЕНДАЗИМУ НА СИСТЕМУ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової і хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» (м. Київ)

lisovskaviktorii@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування методології державної санітарно-гігієнічної експертизи, її нормативно-правового та інформаційного забезпечення» (№ державної реєстрації 0100U000255).

Вступ. Карбендазим – системний фунгіцид бензімідазольного ряду, що контролює широкий спектр захворювань рослин і використовується в якості протрувача насіння, для обробки зернових культур, фруктів, овочів, декоративних рослин, а також продуктів рослинного походження для довготривалого зберігання. Згідно з моніторингом залишків пестицидів в продуктах харчування, карбендазим входить у першу тридцятку речовин, що забруднюють рослинну продукцію [1]. Незважаючи на наявність нормативів та регламентацію безпечного застосування пестицидів, за певних обставин їх рівень може перевищувати допустимі норми і стати причиною виникнення як потенційного, так і реального ризику небезпеки для здоров'я людини [2].

Основним механізмом токсичної дії карбендазиму є анеугенні ефекти, а саме порушення утворення веретена поділу при мітозі [3]. Такі ефекти можуть мати вплив на процеси кровотворення за рахунок порушення мітотичної активності клітин-попередників у кістковому мозку. Ураховуючи те, що кров є інтегральною частиною регуляторних систем організму, спрямованих на підтримання параметрів гомеостазу за дії ксенобіотиків [4], а також беручи до уваги здатність карбендазиму порушувати кількісний склад та функціональну активність клітин периферичної крові [5-7], актуальним є з'ясування характеру змін в системі крові при дії карбендазиму та його впливу на гемопоез, що сприятиме поглибленому розумінню механізму гострих і хронічних інтоксикацій та розробленню заходів попередження негативного впливу на організм.

Метою даної роботи було визначити можливість і характер впливу карбендазиму на систему крові щурів, як одну із загальнорегулюючих систем організму.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі використано генеричний 98 % технічний карбендазим. Хімічна назва діючої речовини: метил бензімідазол-2-ілкарбамат (IUPAC); метил 1H-бензімідазол-2-ілкарбамат (CAS).

Дослідження проведено на статевозрілих щурах самцях Wistar масою тіла 200-250 г, отриманих із розплідника дрібних лабораторних тварин ТОВ «Три-Ю». В експеримент відібрано 6 тварин з однорідною масою тіла та подібними показниками периферичної крові. Щури утримувалися у стандартних умовах на збалансованому раціоні.

Експериментальні дослідження було проведено з дотримання вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Карбендазим в дозі 750 мг/кг (½ ЛД50) у вигляді водної емульсії з емульгатором ОП-7 вводили тваринам внутрішньошлунково одноразово за допомогою зонду. Відбір крові здійснювали з надрізу бокової вени кінчика хвоста. Дослідження показників крові проводили в динаміці у одних і тих же тварин на 1, 3, 7, 14 і 21 добу після введення карбендазиму. В якості контролю використовували показники відібраних зразків крові тварин до введення досліджуваної речовини. Всі маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до вимог комісії з біоетики [8].

У периферичній крові лабораторних тварин визначали концентрацію гемоглобіну за допомогою гемоглобінометру ціанметгемоглобіновим методом, кількість еритроцитів та лейкоцитів в камері Горяєва, кількість ретикулоцитів в мазках крові після супра-

Таблиця 1.

Показники периферичної крові щурів самців при дії карбендазиму в дозі 750 мг/кг, $M \pm m$

Показники	Термін дослідження, доба					
	Контроль	1	3	7	14	21
Ретикулоцити (% ₀₀)	3,0±0,4	1,53±0,1*	1,48±0,1*	2,08±0,5	5,15±0,9	5,25±0,9*
Еритроцити (Г/л)	6,91±0,3	7,39±0,2	6,98±0,4	6,38±0,5	5,64±0,5*	5,87±0,4
Гемоглобін (ммоль/л)	9,88±0,2	9,39±0,4	9,53±0,5	9,55±0,2	9,71±0,5	8,94±0,3*
СГЕ (фмоль)	1,48±0,1	1,27±0,1	1,38±0,1	1,53±0,1	1,78±0,1	1,55±0,1
Тромбоцити (Г/л)	839±47	758±96	651±103	855±116	661±74	580±45*

Примітка: * – різниця достовірна $P \leq 0,05$.

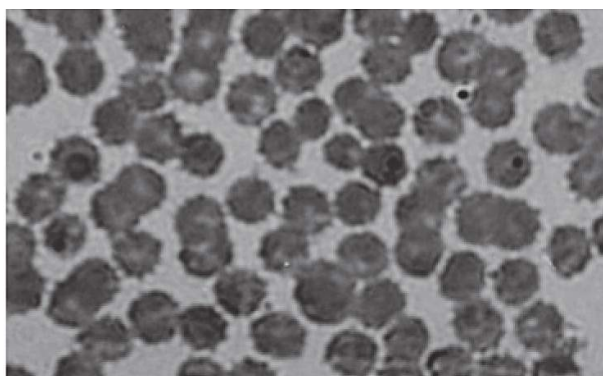


Рис. 1. Акантоцитоз еритроцитів при дії карбендазиму, 1 доба. Забарвлення за Паппенгеймом-Крюковим, $\times 1000$.

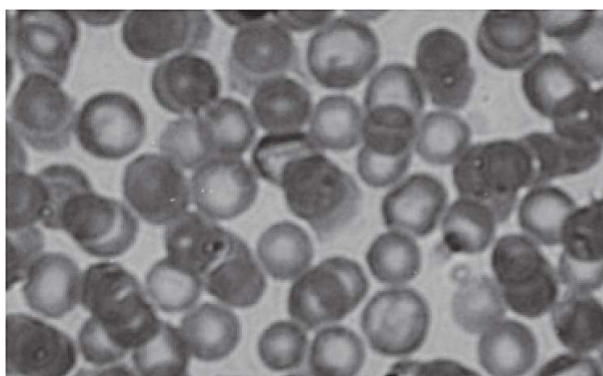


Рис. 2. Поліхроматофілія еритроцитів при дії карбендазиму, 7 доба. Забарвлення за Паппенгеймом-Крюковим, $\times 1000$.

вітального пофарбування діамантовим крезиловим синім, кількість тромбоцитів в мазках крові за методом Фоніо, середній вміст гемоглобіну в еритроциті (СГЕ) за формулою: $\text{СГЕ (фмоль)} = \frac{\text{гемоглобін (г/л)}}{\text{еритроцити (млн.)}} \times 0,06206$. Проводили диференційований підрахунок лейкоцитів, морфологічний аналіз клітин крові, наявність атипичних форм в мазках пофарбованих за Паппенгеймом-Крюковим [9].

Цитохімічний статус лейкоцитів оцінювали за такими показниками: активність пероксидази в нейтрофілах за методом Löele; активність хлорацетатестерази в нейтрофілах за методом Moloney, McPherso, Fliegelman; вміст ліпідів в нейтрофілах за методом Askerman; активність сукцинатдегідрогенази в лімфоцитах за методом Нарцисова. Активність ферментів визначали за інтенсивністю реакції за чотирибальною системою: проводили підрахунок 100 лейкоцитів певного типу і визначали середній цитохімічний коефіцієнт (СЦК) за формулою Astaldi, Verga: $\text{СЦК} = 3a + 2b + 1c + 0g / 100$ [10].

Цитологічний аналіз препаратів проводили за допомогою мікроскопу «Axioscop» з імерсійним

об'єктивом ($\times 1000$). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за t-критерієм Стьюдента. Різниця вважалася достовірною при $P \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. Згідно аналізу показників периферичної крові (табл. 1), на 1 та 3 добу експерименту у щурів було відмічено достовірне зменшення кількості ретикулоцитів на 49 та 51 % відповідно. На 7 добу почалося відновлення даних клітин, на 21 добу – достовірне збільшення (на 75 %). Кількість еритроцитів зменшилася на 18 % ($P \leq 0,05$) на 14 добу експерименту. На 21 добу знизився рівень гемоглобіну в крові на 10 % ($P \leq 0,05$), при цьому СГЕ залишився на рівні контрольних показників.

В кінці експерименту (21 доба) достовірно знизилася кількість тромбоцитів на 31 %.

В мазках крові упродовж експерименту спостерігалися морфологічно змінені еритроцити (акантоцити), найбільша їх кількість (до 67 %) була виявлена на 1 добу після впливу карбендазиму (рис. 1). Поліхроматофілія еритроцитів (рис. 2) спостерігалася з 7 по 14 добу включно.

За результатами лейкограми (табл. 2), на 3 і 7 добу експерименту загальна кількість лейкоцитів знизилася на 27 % ($P \leq 0,05$) і 28 % ($P \geq 0,05$) відповідно. Аналіз гранулоцитів (3 доба) показав достовірне зменшення кількості паличкоядерних нейтрофілів на 72 %, сегментоядерних нейтрофілів на 65 %, і, відповідно, загальної кількості нейтрофілів на 66 %. На 7 добу кількість нейтрофілів почала відновлюватися, на 21 добу – достовірно збільшилася на 59 %. Окрім цього, на 3 і 7 добу спостерігалася недостовірне збільшення кількості моноцитів на 23 і 53 % відповідно, на 21 добу кількість даних клітин збільшилася на 57 % ($P \geq 0,05$). Збільшення кількості лімфоцитів було відмічено також на 3 і 7 добу експерименту на 16 і 9 % відповідно, на 21 добу їх кількість зменшилася на 23 % ($P \leq 0,05$).

Цитоморфологічний аналіз клітин білої крові на 1 добу експерименту показав зростання кількості нейтрофілів з гіперсегментованим ядром, зруйнованих нейтрофілів, атипичних лімфоцитів, клітин лейколізу. Тенденція збільшення морфологічно змінених лейкоцитів тривала до 14 доби, в цей період кількість даних клітин по відношенню до контрольних показників була достовірно збільшеною (табл. 3).

Зміни щодо цитохімічних показників лейкоцитів почалися з 3 доби експерименту (табл. 4), у цей період в нейтрофілах знизився вміст ліпідів на 21 % ($P \leq 0,05$). На 7 добу достовірно знизилася активність пероксидази і хлорацетатестерази на 34 % і 25 % відповідно, в лімфоцитах – активність сукцинатдегідрогенази на 22 % ($P \leq 0,05$).

Таблиця 2.

Лейкограма щурів самців при дії карбендазиму в дозі 750 мг/кг, M ± m

Показники	Термін дослідження, доба					
	Контроль	1	3	7	14	21
Лейкоцити (Г/л)	14,83±1,2	13,52±1,3	10,85±1,1*	10,62±2,6	14,13±2,5	14,75±1,3
Нейтрофільні метамієлоцити (%)	0	0,33±0,2	0	0	0,33±0,4	0,17±0,2
Нейтрофіли паличкоядерні (%)	1,83±0,5	2,83±1,1	0,50±0,4*	2,0±0,5	4,67±1,4	5,50±0,8*
Нейтрофіли сегментоядерні (%)	17,67±2,1	21,83±3,4	6,17±1,4*	9,17±2,1*	16,67±2,8	25,33±4,1
Всього нейтрофілів (%)	19,5±1,8	25,0±3,8	6,7±1,6*	11,2±2,3*	21,7±3,1	31,0±3,5*
Еозинофіли (%)	1,3±0,7	2,0±0,7	2,0±0,8	0,2±0,1	1,0±0,4	2,3±1,1
Базофіли (%)	0	0,17±0,2	0	0	0,17±0,2	0
Моноцити (%)	6,7±1,2	7,0±1,6	8,2±1,2	10,2±2,5	5,3±1,1	10,5±1,4
Лімфоцити (%)	72,0±2,3	66,0±3,4	83,17±2,8	78,5±2,7	71,83±3,5	56,17±4,4*

Примітка: * – різниця достовірна P<0,05.

Таблиця 3.

Морфологічні зміни лейкоцитів в периферичній крові щурів самців при дії карбендазиму в дозі 750 мг/кг, M ± m

Цитоморфологічні показники (%)	Термін дослідження, доба					
	Контроль	1	3	7	14	21
Нейтрофіли з гіперсегментованим ядром	1,33±0,5	1,50±0,2	2,33±0,5	2,33±0,7	3,0±0,4*	1,88±0,4
Лейколіз нейтрофілів	1,33±0,5	1,5±0,4	2,0±0,5	2,3±0,5	4,16±0,6*	2,0±0,5
Атипові лімфоцити	1,83±0,2	2,17±0,7	2,33±0,5	2,66±0,5	3,0±0,4*	2,50±0,5
Клітини лейколізу	2,16±0,5	4,16±1,2	4,33±0,6*	5,5±1,1*	5,0±0,4*	3,16±0,4

Примітка: * – різниця достовірна P<0,05.

Таблиця 4.

Цитохімічні показники лейкоцитів периферичної крові щурів самців при дії карбендазиму в дозі 750 мг/кг, M ± m

Цитохімічні показники (СЦК)	Термін дослідження, доба					
	Контроль	1	3	7	14	21
Сукцинатдегідрогеназа в лімфоцитах	1,47±0,2	1,34±0,2	1,42±0,1	1,15±0,1*	1,49±0,03	1,34±0,1
Пероксидаза в нейтрофілах	2,02±0,1	1,88±0,1	1,82±0,2	1,34±0,2*	1,49±0,1*	1,87±0,1
Хлорацетатестераза в нейтрофілах	1,26±0,1	1,05±0,1	1,34±0,1	0,95±0,04*	1,33±0,1	1,20±0,1
Ліпіди в нейтрофілах	1,61±0,1	1,76±0,1	1,27±0,1*	1,25±0,2	1,4±0,2	1,35±0,2

Примітка: * – різниця достовірна P<0,05.

Згідно отриманим даним, першою на вплив карбендазиму відреагувала червона кров: на 1-3 добу було відмічено достовірне зменшення кількості ретикулоцитів. Ймовірною причиною ретикулоцитопенії є вплив речовини на процеси еритропоезу за рахунок цитотоксичної дії карбендазиму [12,13].

За даними літератури, процес дозрівання еритроцитів відбувається упродовж 7 діб (при цьому, останні 2 доби еритроцити у вигляді ретикулоцитів циркулюють в периферичній крові до остаточного дозрівання) [14]. Тому, як і очікувалося, в представленому експерименті кількість зрілих еритроцитів до 7 доби знаходилася в межах контрольних значень, а на 7 добу, як відповідна реакція на зниження кількості ретикулоцитів, відбулося їх зменшення.

Поліхроматофілія та ретикулоцитоз, що є показниками регенерації клітин еритроїдного ряду в кістковому мозку, спостерігалися з 7 до 21 доби експерименту, однак, не зважаючи на відповідні відновні і регенеративні процеси, кількість еритроцитів та рівень гемоглобіну в крові щурів в кінці експерименту залишилися зниженими, що свідчить про анемізуючу дію карбендазиму. А незмінний середній вміст гемоглобіну в еритроциті є ознакою нормохромної анемії.

Окрім поліхроматофілії, в еритроцитах були виявлені зміни, пов'язані з цитоархітектонікою поверхні даних клітин, – збільшилася кількість акантоцитів. Акантоцитоз є однією з ознак анемії, незалежно від

її генезу, обумовлений зміною структури та функції мембран еритроцитів [15,16] і опосередковано вказує на патологічні зміни в печінці [17].

Біла кров. Згідно даним літератури, гранулоцитопоез відбувається упродовж 10-13 діб, вихід клітин в периферичну кров здійснюється через 4-5 діб після дозрівання у кістковому мозку, а оновлення клітин – кожно 3-5 добу [18].

В умовах проведеного експерименту, на 3-7 добу, спостерігалася лейкопенія і нейтрофілоцитопенія за рахунок зменшення кількості паличкоядерних та сегментоядерних нейтрофілів, що може бути пов'язано з токсичною дією карбендазиму. У подальшому кількість нейтрофілів почала зростати і до кінця експерименту (21 доба) достовірно збільшилася по відношенню до контролю, що вказує на компенсаторну реакцію гранулоцитопоезу у даний термін дослідження. Одночасно, на 21 добу експерименту було відмічено відповідне достовірне зниження кількості лімфоцитів.

Збільшення кількості моноцитів, що спостерігалася на різних етапах експерименту, розглядалося як мобілізація механізмів неспецифічної адаптації. Зазвичай моноцитоз спостерігається в першу фазу одужання. Проте, це не завжди сприятлива ознака, кількість моноцитів може збільшуватися при захворюваннях різного генезу, включаючи запальні процеси та неопластичні зміни [19,20].

За впливу карбендазиму також виявлено підвищення кількості нейтрофілів з гіперсегментованим ядром, зруйнованих нейтрофілів, атипичних лімфоцитів, клітин лейколізу. Не виключено, що збільшення в судинному руслі кількості морфологічно змінених лейкоцитів може бути пов'язано з токсикогенним навантаженням на організм. На 21 добу реакцію білої крові у відповідь на дію речовини можна вважати компенсаторною, оскільки, після відновлення кількості лейкоцитів, кількість морфологічно змінених клітин була наближеною до контрольних показників.

Визначення функціонально-метаболічної активності клітин периферичної крові за допомогою цитохімічних досліджень дозволяє виявити як ступінь зрілості клітин, так і внутрішньоклітинні зрушення викликані впливом ксенобіотиків [21]. Згідно отриманих даних, біохімічні зміни в лейкоцитах почалися на фоні збільшення кількості молодих паличкоядерних форм нейтрофілів. В даний період в нейтрофілах достовірно знизився вміст ліпідів, активність пероксидази та хлорацетатестерази. Проте, до кінця експерименту, в процесі дозрівання та відновлення кількісного складу гранулоцитів, активність зазначених ферментів була наближеною до контрольних показників. Відомо, що активність різних ферментних систем, включно з пероксидазою і хлорацетатестеразою, та вміст ліпідів збільшується по мірі дозрівання клітинних елементів гранулоцитопоезу [22], що і спостерігалось.

Достовірне зниження активності сукцинатдегідрогенази в лімфоцитах було відмічено також на 7 добу експерименту і корелювало зі збільшенням кількості атипичних форм лімфоцитів. Добре відомо, що функції дегідрогенази пов'язані з циклом Кребса, гліколізом, обміном жирів, амінокислот, пентозним циклом і транспортом електронів, тому зниження активності сукцинатдегідрогенази може розглядатися, як певна ознака пригнічення процесів клітинної енергопродукції. Наприкінці експерименту середній цитохімічний коефіцієнт сукцинатдегідрогенази

практично не відрізнявся від контролю, що свідчить про відновлення біоенергетичних функцій клітин.

За гострого впливу карбендазиму на організм щурів самців останніми відреагували тромбоцити, їх кількість достовірно знизилася на 21 добу експерименту. Відомо, що основоположними клітинами тромбоцитопоезу є мегакаріоцити, які характеризуються найбільшою тривалістю постмітотичного періоду G1. Мітотичний індекс даних клітин не перевищує 5 %, а на їхню частку від всіх міелокариоцитів у кісткомозковому пункті щурів Wistar припадає 0,5-1 % клітин [11,23]. За даними літератури, зменшення кількості тромбоцитів може бути пов'язаним як з пригніченням тромбоцитопоезу, так і з руйнуванням тромбоцитів. Окрім цього, тромбоцитопенія може проявлятися на фоні залізодофіцитної та апластичної анемії [24,25].

Висновки

1. Карбендазим в дозі 750 мг/кг за умов гострого впливу на організм щурів призводить до нормохромної анемії, що супроводжується зменшенням кількості ретикулоцитів і впливає на процеси еритропоезу за рахунок цитотоксичної дії речовини;

2. Викликає тромбоцитопенію та впливає на тромбоцитопоез;

3. Лейкопенія, нейтрофілоцитопенія та морфологічні зміни (клітини лейколізу, зруйновані та гіперсегментовані нейтрофіли) пов'язані з токсичною дією карбендазиму на гранулоцитопоез. В подальшому гранулоцитопоез відновлюється, що вказує на компенсаторну реакцію системи крові;

4. Карбендазим пригнічує активність сукцинатдегідрогенази в лімфоцитах, пероксидази, хлорацетатестерази та знижує вміст ліпідів в нейтрофілах. Виявлені зміни мають відновний характер.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому важливим є вивчення взаємозв'язку морфологічних та біохімічних змін як у крові, так і у органах та тканинах ссавців під впливом карбендазиму.

Література

1. EFSA (European Food Safety Authority). The 2015 European Union report on pesticide residues in food. European Food Safety Authority Journal. 2017;15(4):4791, 134 p.
2. Prodanchuk MG. Toxicologo-gigienichni osnovy bezpechnosti harchovyh productiv. Zhurnal AMN Ukrainy. 2002;8(4):693-702. [in Ukrainian].
3. Carbendazim Review Findings Report. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2012. Canberra: APVMA; 2012. 47 p.
4. Shuljak VG, Zhminko PG. Gematotoksichnost' kak problema toksikologii himicheskikh veshhestv i nekotorye podhody k ee resheniju. Sovremennye problemy toksikologii. 2017;1-2:80-5. [in Russian].
5. Human health risk assessment of Carbendazim. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Office of Chemical Safety and Environmental Health Office of Health Protection. Canberra: 2009. 143 p.
6. EFSA. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance Carbendazim. EFSA Journal. 2010;8(5):1598.
7. Hashem MA, Mohamed WM, Attia ES. Assessment of protective potential of Nigella sativa oil against carbendazim- and/or mancozeb-induced hematotoxicity, hepatotoxicity, and genotoxicity. Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2018;25(2):1270-82.
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe; 1986. 51 p.
9. Menshikov VV. Laboratornye metody issledovaniya v klinike. Spravochnik. Moskva: Medicina; 1987. 365 p. [in Russian].
10. Hejhou FG, Kvaglino D. Gistohimicheskaja himija. Moskva: Medicina; 1983. 320 p. [in Russian].
11. Gavrilov OK, Kozinets GI, Chernyak NB. Kletki kostnogo mozga i perifericheskoy krovi: monographia. Moskva: Medicina; 1985. 288 p. [in Russian].
12. Wei KL, Chen FY, Lin CY, Gao GL, Kao WY, Yeh CH, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor reduces carbendazim-induced cell death. Toxicol Appl Pharmacol. 2016;306:86-97.
13. Laryea D, Gullbo J, Isaksson A, Larsson R, Nygren P. Characterization of the cytotoxic properties of the benzimidazole fungicides, benomyl and carbendazim, in human tumour cell lines and primary cultures of patient tumour cells. Anticancer Drugs. 2010;21(1):33-42.
14. Lipunova EA, Skorkina PG. Sistema krasnoj krovi. Sravnitel'naja fiziologija: monografija Belgorod: BelGU; 2004. 216 p. [in Russian].
15. Novik AA, Bogdanov AN. Anemii (ot A do Ja): (rukovodstvo dlja vrachej). Moskva: Niva; 2004. 320 p. [in Russian].
16. Boldyrev AA. Vvedenie v biohimiju membran. Moskva: Vysshaya Shkola; 1986. 112 p. [in Russian].
17. Shevchenko TM, Polushkin PM. Elektronnij posibnik do vivchennja kursu «Osnovi zagal'noi klinichnoi laboratornoi diagnostiki». Dnipro: DNU; 2016. 138 p. [in Ukrainian].

18. Obshchiye predstavleniya o hemopoese. [Internet]. Dostupno: <http://meddaily.info> [in Russian].
19. Shi C, Pamer EG. Monocyte recruitment during infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2011;11(11):762-74.
20. Lynch DT, Hall J, Foucar K. How I investigate monocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(2):107-14.
21. Mikhailova NN, Gorohova LG, Kazitskaya AS, Maslennikova EN, Shcherbakova DA. Otsenka biohimicheskikh izmeneniy perifericheskoy krovi na rannih stadiyah eksperimentalnoy ftoristoy intoksikatsii. *Bulleten VSNC SO RAMN.* 2010;4(74):80-8. [in Russian].
22. Abdulkadyrov K.M. Gematologiya: Noveyshiyy spravochnik. Moskva: Eksmo; Sankt-Peterburg: Sova. 2004. 928 p. [in Russian].
23. Kolot NV. Issledovanie kletok kostnogo mozga kryis v zavisimosti ot ih vozrasta i kaloriynosti pitaniya. *Scientific Journal «Science Rise: Biological Science».* 2017;1(4):25-32. [in Russian].
24. Kjeldsen E. A novel acquired in v(2)(p23.3q24.3) with concurrent submicroscopic deletions at 2p23.3, 2p22.1, 2q24.3 and 1p13.2 in a patient with chronic thrombocytopenia and anemia. *MolCytogenet.* 2015 Feb 1;8:7.
25. Kamel WA, Al-Hashel JY, Alexander KJ, Massoud F, Shawaf FA, Huwaidi IE. Cerebral Venous Thrombosis in a Patient with Iron Deficiency Anemia and Thrombocytopenia: A Case Report. *J MedSci.* 2017;28;5(7):967-9.

ОЦІНКА ТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ КАРБЕНДАЗИМУ НА СИСТЕМУ КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ПЕРОРАЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Лісовська В. С., Жмінко П. Г., Шуляк В. Г.

Резюме. Досліджено вплив фунгіциду карбендазиму на систему крові щурів за умов гострої пероральної інтоксикації. Фунгіцид вводили одноразово у дозі 750 мг/кг (½ ЛД₅₀), вивчали зміни показників периферичної крові в динаміці у одних і тих же тварин на 1, 3, 7, 14 і 21 добу експерименту. Проводили кількісний та морфологічний аналіз клітин крові, наявність атипичних форм, визначали концентрацію гемоглобіну в крові, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, активність лейкоцитарних ферментів.

На 1 добу після впливу препарату виявлено ретикулоцитопенію і акантоцитоз еритроцитів. На 3-7 добу – лейко- та нейтрофілоцитопенію; зниження активності сукцинатдегідрогенази в лімфоцитах, пероксидази, хлорацетатестерази і вмісту ліпідів в нейтрофілах. На 14-21 добу – зростання кількості атипичних форм лімфоцитів, гіперсегментованих нейтрофілів, клітин лейколізу; компенсаторний лейкоцитоз; лімфоцитопенія; відновлення активності лейкоцитарних ферментів; зменшення кількості еритроцитів, тромбоцитів; зниження рівня гемоглобіну в крові.

В результаті дослідження виявлено анемізуючий ефект карбендазиму та вплив на процеси еритро-, гранулоцито-, та тромбоцитопоезу.

Ключові слова: карбендазим, периферична кров, гостра пероральна інтоксикація, щури.

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ КАРБЕНДАЗИМА НА СИСТЕМУ КРОВИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лисовская В. С., Жминько П. Г., Шуляк В. Г.

Резюме. Изучено влияние фунгицида карбендазима на систему крови крыс в условиях острой пероральной интоксикации. Фунгицид вводили однократно в дозе 750 мг/кг (½ ЛД₅₀), изучали изменения показателей периферической крови в динамике у одних и тех же животных на 1, 3, 7, 14 и 21 сутки эксперимента. Проводили количественный и морфологический анализ клеток крови, определяли наличие атипичных форм, концентрацию гемоглобина в крови, среднее содержание гемоглобина в эритроците, активность лейкоцитарных ферментов.

На 1 сутки после введения препарата выявлено ретикулоцитопению и акантоцитоз эритроцитов. На 3-7 сутки – лейко- и нейтрофилоцитопению; снижение активности сукцинатдегидрогеназы в лимфоцитах, пероксидазы, хлорацетатестеразы и содержания липидов в нейтрофилах. На 14-21 сутки – увеличение количества атипичных форм лимфоцитов, нейтрофилов с гиперсегментированным ядром, клеток лейколиза; компенсаторный лейкоцитоз; лимфоцитопения; восстановление активности лейкоцитарных ферментов; уменьшение количества эритроцитов, тромбоцитов; снижение уровня гемоглобина в крови.

В результате исследования выявлен анемизирующий эффект карбендазима и влияние на процессы эритро-, гранулоцито-, и тромбоцитопоеза.

Ключевые слова: карбендазим, периферическая кровь, острая пероральная интоксикация, крысы.

TOXIC EFFECT OF CARBENDAZIM ON BLOOD SYSTEM OF RATS IN ACUTE ORAL TOXICITY MODEL

Lisovska V. S., Zhminko P. G., Shulyak V. G.

Abstract. Carbendazim is a systemic benzimidazole fungicide active against wide range of plant diseases. According to monitoring of pesticide residues in food, carbendazim is at the top 30 pollutants of plant production. Despite the strict standards and regulations of using pesticide safe, in some circumstances these substances can exceed the maximum acceptable levels and cause potential and actual risks for human health.

It is known that the main mechanisms of carbendazim toxicity are aneugenic effects such as interruption of mitotic spindle formation. These effects can affect haematopoiesis and the whole organism.

Evaluation of changes in blood system and under the influence of carbendazim and its effect on haematopoiesis process is necessary to improve the understanding of mechanism of acute and chronic intoxications and preventing the negative toxic effects for humans and animals.

Aim of this study is to determine the presence and character of carbendazim influence on rat blood system as a model of major regulatory system of organism.

Object and methods. We investigated the effect of generic 98% technical carbendazim in dosage 750 mg/kg on peripheral blood of mature male Wister rats. Such blood parameters were studied as haemoglobin concentration with cyanmethemoglobin method, erythrocyte and leukocyte count with Goryaev chamber method, reticulocytes count after supravital stain with brilliant cresyl blue; platelet count with Fonio method; mean corpuscular hemoglobin

concentration. There were also determined leukocyte differential count, morphologic analysis of blood cells, atypic cells count in Pappenheim–Kryukov stain. Cytochemical status of leukocytes was studied respectively to such parameters as neutrophil peroxidase activity with Löele method; neutrophil chloroacetate esterase activity with method of Moloney, McPherso, Fliegelman; neutrophil lipid content with Askerman method; lymphocyte succinate dehydrogenase activity with Narcissovo method. Quantitative and qualitative parameters were studied in dynamics in same rats on 1, 3, 7, 14 and 21 day after carbendazim treatment. Data were statistically analyzed using Student t-test; differences were considered reliable with $P \leq 0,05$.

Results. It was shown that carbendazim causes normochromic anaemia with decrease in reticulocytes and erythrocytes count and haemoglobin level; causes acanthocytosis in erythrocytes; causes leuko- and neutrophilopaenia with compensatory leukocytosis and appropriate lymphocytopenia in terminal stages of research; causes appearance of atypic forms of lymphocytes, hypersegmented neutrophils, shadow cells; leads to thrombocytopenia. Carbendazim inhibits the activity of succinate dehydrogenase in lymphocytes, peroxidase, chloroacetate esterase and decreases lipid content in neutrophils. These effects were accompanied by increase in atypic forms of lymphocytes and neutrophil stab cells count.

Conclusions

1. Carbendazim in dosage 750 mg/kg in acute experiment conditions in Wistar rats causes anaemia and affects erythropoiesis due to its cytotoxic activity;

2. Carbendazim causes thrombocytopenia and affects thrombopoiesis;

3. Leukopenia, neutrophilopenia and morphological changes in leucocytes are linked with toxic effect of carbendazim on the process of granulocytopenia. Granulocytopenia is restored hereinafter due to compensatory reactions of blood system;

4. In abovementioned experimental conditions carbendazim inhibits the activity of succinate dehydrogenase, peroxidase, chloroacetate esterase and decreases lipid content in leucocytes. The revealed changes are reversible.

Prospects for further research. Important question for future research is the study of interrelation of morphological and biochemical changes in blood and also in tissues and organs of mammals under influence of carbendazim.

Key words: carbendazim, peripheral blood, acute oral toxicity, rats.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 16.05.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-122-126

УДК 628.544:628.39+544 – 14(045)

Малишевська О. С.

ЕКОЛОГО-ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ТЕХНОЛОГІЇ МЕХАНІЧНОЇ ПЕРЕРОБКИ ПОЛІМЕРНИХ ПОБУТОВИХ ВІДХОДІВ

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ)

o16r02@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана у рамках держбюджетної теми з джерелом фінансування від МОЗ «Розробка новітньої технології утилізації полімерних побутових відходів на основі механічного рециклінгу» (2017-2019 рр.), № державної реєстрації 0117U004237.

Вступ. Починаючи з моменту виникнення пакувальних полімерних матеріалів актуальною була і досі залишається проблема їх переробки. Загальна кількість пластику, коли-небудь виробленого в усьому світі, становить 7,94 мільярда тон. Промислове виробництво пластику почалося в 1950-х роках і відтоді тільки зростає. Загальний обсяг виробленого пластику у 2015 році становив 6,14 млрд т. Частка відходів полімерної упаковки в побутових відходах у світі на 2016 рік склала 16,2 % від загальної маси відходів, а за об'ємом – 64-71 % [1].

За даними служби статистики України за останні 25 років частка полімерів у твердих побутових відходах зросла з 1,7 % до 13,76 %, у результаті чого в країні накопичено близько 39 млн. т відходів цього типу. Крім того до цієї маси щорічно додається ще близько одного мільйона тон. У той же час у 2015 році лише 5,4 % полімерних відходів з 10,3 тис. т були перероблені, 7,2 % – спалені, а 83,7 % – опинилися на по-

лігонах захоронення твердих побутових відходів або стихійних сміттєзвалищах [2].

Часто в процесі експлуатації полігонів захоронення твердих побутових відходів (ТПВ) виникає процес їх самозаймання викликаний не лише підвищенням температури в тілі відходів під час розкладання органічних решток, а й контактом полімерів з рядом хімічних речовин у процесі ущільнення під тиском новими відходами.

Особливої гостроти проблема захоронення полімерних відходів на звалищах ТПВ (твердих побутових відходів) набула 30.05.2016 року. У результаті ліквідації самозаймання на львівському полігоні ТПВ загинуло 3 рятувальники та один еколог. За висновками комісії з розслідування, причиною трагедії став процес тління відходів. Займання було спричинене розкладанням органічних решток та контактом полімерних відходів з хімічними речовинами, що містяться у інших видах відходів [3].

Але найбільшою проблемою сучасності є не стільки способи утилізації ТПВ, скільки їх наслідки для оточуючого середовища, здоров'я людини і тварин. Відомо, що у процесі горіння полімерів утворюються високотоксичні сполуки типу галогенових діоксинів та фуранів. Під час експлуатації полігонів, крім дуже несприятливого психологічного враження, яке викликає їх зовнішній вигляд, за рахунок само-